

Роль и место метформина в репродуктивном здоровье женщин: от прегравидарной подготовки до грудного вскармливания

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

А.С. Теплова , <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

Е.В. Степанова, <https://orcid.org/0009-0009-8544-2767>, ekaterina_stepanova_2001@list.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Нарушения углеводного обмена не только снижают качество жизни пациенток репродуктивного возраста за счет изменения регулярности менструации, ановуляции и других клинических проявлений, но еще и затрагивают этапы планирования беременности, влияя на течение беременности и играют важную роль в метаболических нарушениях в послеродовом периоде. Для женщин с избыточной массой тела, наличием инсулинорезистентности (ИР), а также имеющимися нарушениями углеводного обмена чрезвычайно важен осознанный подход к планированию беременности с поддержанием целевых показателей до наступления и на всем протяжении беременности. Особая важность ответственного подхода связана с тем, что нарушения гликемии как в сторону гипер-, так и гипогликемии ассоциированы с рисками со стороны самой пациентки и будущего ребенка. Инфертильность, невынашивание беременности, риск преэклампсии и эклампсии, а также высокий риск родового травматизма (в отношении как матери, так и ребенка) вследствие особенностей родов крупным плодом распространены среди пациенток с нарушениями углеводного обмена. Среди всех нарушений углеводного обмена у пациенток репродуктивного возраста наиболее часто встречаются такие, как преддиабет, гестационный сахарный диабет, сахарный диабет 2 типа, и все они ассоциированы с ИР. Отдельно можно выделить синдром поликистозных яичников, одним из основных патогенетических звеньев которого также является ИР. Использование метформина как препарата, направленного на снижение ИР, патогенетически обосновано в подобных ситуациях, однако, несмотря на представленные большим количеством исследований доказательства безопасности применения метформина, унифицированные рекомендации по дозировке, срокам и длительности приема метформина отсутствуют.

Ключевые слова: метформин, синдром поликистозных яичников, беременность, гестационный сахарный диабет, ожирение, грудное вскармливание

Для цитирования: Демидова ТЮ, Теплова АС, Степанова ЕВ. Роль и место метформина в репродуктивном здоровье женщин: от прегравидарной подготовки до грудного вскармливания. *Медицинский совет*. 2024;18(16):223–229. <https://doi.org/10.21518/ms2024-449>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role and function of metformin in women's reproductive health: From pre-pregnancy preparation to breastfeeding

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Anna S. Teplova , <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

Ekaterina V. Stepanova, <https://orcid.org/0009-0009-8544-2767>, ekaterina_stepanova_2001@list.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Disorders of carbohydrate metabolism not only reduce the quality of life of patients of reproductive age due to violations of the regularity of menstruation, anovulation and other clinical manifestations, but also affect the stages of pregnancy planning, affect the course of pregnancy and play an important role in the postpartum period. In overweight women, the presence of insulin resistance (IR), as well as existing disorders of carbohydrate metabolism, a conscious approach to pregnancy planning with maintaining targets before and throughout pregnancy is extremely important. The particular importance of a responsible approach is necessary due to the fact that glycemic disorders in both hyper- and hypoglycemia are associated with risks on the part of the patient and the unborn child. Infertility, miscarriage, the risk of preeclampsia and eclampsia, as well as a high risk of birth injury (in relation to both mother and child) due to the peculiarities of childbirth with a large fetus are common among patients with impaired carbohydrate metabolism. Among all disorders of carbohydrate metabolism in patients of reproductive age, the most common are such as prediabetes, gestational diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, all of which are associ-

ated with IR. Polycystic ovary syndrome, one of the main pathogenetic links of which is also IR, can be outlined separately. The use of metformin as a drug aimed at reducing IR is pathogenetically justified in such situations, however, despite the evidence of the safety of metformin presented by a large number of studies, there are no unified recommendations on dosage, timing and duration of metformin administration.

Keywords: metformin, polycystic ovary syndrome, pregnancy, gestational diabetes mellitus, obesity, breast feeding

For citation: Demidova TYu, Teplova AS, Stepanova EV. The role and function of metformin in women's reproductive health: From pre-pregnancy preparation to breastfeeding. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):223–229. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-449>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения углеводного обмена у пациенток репродуктивного возраста вызывают особые опасения в связи с риском прогрессирования и развития осложнений не только у самой пациентки, но и у будущего ребенка. Из-за широкой распространенности ожирения, популяризации потребления продуктов быстрого питания, вынужденности малоподвижного образа жизни в современных реалиях количество молодых пациенток с преддиабетом и СД2 неуклонно возрастает. Также с метаболическими нарушениями, и в частности нарушениями углеводного обмена, в молодом возрасте у женщин связан синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Основным звеном данных патологических состояний является инсулинорезистентность (ИР), также ассоциированная с гиперинсулинемией и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. Среди сахароснижающих препаратов патогенетическую направленность на снижение инсулинорезистентности в инсулинзависимых тканях имеют лишь бигуаниды и тиазолидинионы. В то время как последние представлены на рынке РФ только в виде фиксированной комбинации и могут быть назначены лишь пациентам с СД2, метформин, помимо лечения СД2, назначается как пациентам с преддиабетом, так и пациенткам с СПКЯ (в последнем случае имеет место назначение off-label, однако имеется большое количество исследований, доказавших эффективность и безопасность применения метформина в данных ситуациях [1]). Необходимость прегравидарной подготовки для пациенток с нарушениями углеводного обмена не вызывает сомнений. Наступление беременности на фоне нарушений углеводного обмена может быть ассоциировано с рядом осложнений, касающихся как протекания самой беременности и родов, так и развития плода. Помимо этого, нарушения углеводного обмена могут быть сопряжены с infertility.

Особая опасность связана с развитием или декомпенсацией нарушений углеводного обмена во время беременности, что может быть ассоциировано с макросомией и, как следствие, риском родового травматизма со стороны плода (дистоция плечиков, переломы ключиц, травмы плечевого сплетения) и со стороны матери (глубокие разрывы промежности, кровотечение, необходимость кесарева сечения), а также вероятностью развития неонатальной гипогликемии у новорожденного [2].

Использование метформина в качестве прегравидарной подготовки закреплено клиническими рекомендациями

и алгоритмами лечения, однако его применение во время беременности до сих пор вызывает неоднозначную реакцию в медицинском сообществе. В ряде стран метформин активно используется на протяжении всей беременности. В частности, специалисты Американской диабетической ассоциации предлагают использовать метформин как препарат второй линии, в то время как преферентное значение отдается инсулину [3]. Подход Канадской диабетической ассоциации аналогичен и заключается в использовании метформина как альтернативы инсулину, но только у пациенток с ГСД [4]. Научные общества медицинских специалистов Италии подчеркивают возможность применения метформина во время беременности в дополнение к инсулинотерапии с целью уменьшения дозировки инсулина и коррекции массы тела у пациенток с ожирением [5]. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» отсутствует упоминание о допустимости применения метформина во время беременности [6]. Причиной ограниченного использования метформина, предположительно, является представление об ограниченном количестве исследований его применения на популяции беременных пациенток. Однако в настоящее время количество данных, доказывающих безопасность и эффективность применения метформина в качестве компонента прегравидарной подготовки, а также во время беременности, активно возрастает, что требует своевременной реакции медицинского сообщества и работы над активным внедрением метформина в клиническую практику в отношении репродуктивного здоровья пациенток.

МЕТФОРМИН КАК КОМПОНЕНТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Прегравидарная подготовка является неотъемлемой частью осознанного родительства. Наряду с классическими рекомендациями по модификации образа жизни, включающими соблюдение принципов здорового питания и повышение физической активности, все большее внимание уделяется медикаментозной коррекции факторов риска и имеющихся заболеваний. В прегравидарной подготовке метформин назначается женщинам по поводу имеющихся нарушений углеводного обмена с целью поддержания нормогликемии, снижения массы тела, повышения чувствительности к инсулину, снижения гиперинсулинемии и реализации большого количества других плейотропных эффектов. Несмотря на то, что назначение

метформина при СПКЯ без имеющихся нарушений углеводного обмена с целью снижения инсулинорезистентности, массы тела и улучшения метаболических показателей – это off-label, существует потенциальный механизм восстановления овуляции и повышения шансов наступления беременности на фоне его приема.

СПКЯ охватывает от 9% до 18% женской популяции, причем показатели распространенности могут зависеть от популяционных особенностей выборки [7]. В соответствии с Роттердамскими критериями диагностики СПКЯ, диагноз может быть установлен на основании сочетания по меньшей мере двух из трех признаков: олигоовуляция или ановуляция, клинические и/или биохимические проявления гиперандрогении и ультразвуковые признаки поликистоза яичников (рисунок). В числе основных клинических проявлений СПКЯ следует отметить нарушения цикличности менструаций, что является следствием нарушений овуляции, а также прочие симптомы, такие как гирсутизм, акне, ожирение, осложненное течение беременности, сердечно-сосудистые заболевания и метаболические изменения, включая инсулинорезистентность с сопутствующей гиперинсулинемией [8].

Считается, что 50–70% пациенток с СПКЯ имеют инсулинорезистентность, играющую ключевую роль в патогенезе заболевания [9, 10]. Было неоднократно доказано, что снижение инсулинорезистентности способствует восстановлению овуляции и повышению фертильности у женщин с СПКЯ. Данное наблюдение привело к проведению многочисленных исследований, посвященных потенциальной роли инсулиносенсибилизирующих препаратов, особенно метформина, в лечении СПКЯ [11]. Результатами данных исследований стали заключения о том, что метформин может улучшить функцию яичников и восстановить регулярность менструального цикла, способствуя

● **Рисунок.** Роль инсулинорезистентности в патогенезе синдрома поликистозных яичников [9]

● **Figure.** The role of insulin resistance in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [9]



повышению шансов наступления беременности у женщин с СПКЯ [12]. Помимо этого, метформин способствует снижению гиперинсулинемии и подавлению избыточного синтеза андрогенов в яичниках [13]. Предполагается, что в результате метформин может улучшить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий, а также повысить вероятность наступления и успешного течения беременности. Кроме того, по теме прегравидарной подготовки и СПКЯ был проведен метаанализ, оценивающий эффективность метформина у женщин с СПКЯ и бесплодием, показавший, что метформин может улучшить клиническое течение беременности, однако при этом не было получено положительных результатов в отношении повышения частоты живорождаемости [9]. Тем не менее, учитывая все вышеперечисленное, использование метформина в качестве прегравидарной подготовки безопасно и характеризуется большим количеством положительных эффектов как на метаболическое здоровье, так и на репродуктивную функцию.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Нарушения углеводного обмена

Применение метформина у беременных женщин с нарушениями углеводного обмена все еще является предметом дискуссий для научного сообщества. Предполагается, что СД встречается у 6–9% беременных женщин, причем около 90% случаев ассоциированы с ГСД [14].

Основной целью терапии пациенток с нарушениями углеводного обмена является достижение сопоставимых результатов беременности у женщин с имеющимися нарушениями и без них. Однако по различным причинам многим женщинам не удается планировать беременность с оптимальным уровнем метаболического контроля до зачатия. Также стоит отметить, что распространенность и повышение численности пациенток с ожирением по всему миру вносят определенный вклад в увеличение численности нарушений углеводного обмена в репродуктивном возрасте и ухудшение исходов беременности [15]. Неубедительными оказались данные о том, что коррекция образа жизни в рамках модификации питания и поддержания рекомендованной длительности и интенсивности физической активности обеспечивает оптимальную пользу. В настоящее время присутствует понимание того, что неотъемлемой частью коррекции нарушений углеводного обмена в ряде случаев является медикаментозная терапия. Наряду с инсулином терапевтической опцией является метформин, поскольку появляется больше данных, указывающих на его долгосрочную безопасность для плода и новорожденного [16].

Первые упоминания о применении метформина во время беременности приходятся на конец 1970-х гг., когда E.J. Coetzee et al. сообщили о его успешном использовании в лечении беременных женщин с диабетом [17]. В последующие годы взгляды на лечение метформином гипергликемией во время беременности радикально менялись. Основная причина неоднозначности

взглядов – это понимание того, что метформин способен проникать через плацентарный барьер и накапливаться в организме развивающегося плода. Актуальные исследования позволяют утверждать, что концентрация метформина в пуповинной крови граничит с половинной и даже достигает сопоставимости с уровнями в материнской плазме. Более того, в свете его антипролиферативных и антиапоптотических свойств возникают опасения относительно его применения на ранних этапах беременности. Однако следует отметить, что нынешние клинические исследования ограничены объемом выборки, отсутствием контроля или недостаточно длительным периодом наблюдения [18].

На текущий момент, в соответствии с мнением экспертов Американской диабетической ассоциации, единственными приемлемыми альтернативами инсулину являются пероральные препараты метформин и глибурид (международное непатентованное наименование глибенкламида в США), так как для других препаратов отсутствуют убедительные данные об их безопасности. Имеющиеся исследования показывают, что пациентки предпочитают пероральное применение метформина из-за его удобства и отсутствия необходимости в инъекциях, что, в свою очередь, способствует большей приверженности лечению и повышению качества жизни пациенток [3].

Дальнейшие подтверждения безопасности и эффективности применения метформина для лечения ГСД у беременных женщин были получены в результате систематического обзора и метаанализа 24 исследований, опубликованных в 2021 г. [19]. В ходе исследования были рассмотрены как материнские, так и неонатальные исходы, включая такие параметры, как вес при рождении, неонатальная гипогликемия, макросомия, необходимость в интенсивной терапии, показатель шкалы Апгар через 5 минут после рождения, гипербилирубинемия, респираторный дистресс-синдром, врожденные аномалии развития и значения кислотности пуповинной крови. Материнские исходы включали срок гестации при родах, преждевременные роды, преэклампсию, гипертонию, ассоциированную с беременностью, необходимость кесарева сечения, увеличение массы тела матери и контроль гликемии у матери. Результаты метаанализа показали, что метформин был связан с достоверно более низким риском развития гипертонии, вызванной беременностью ($p = 0,03$), увеличением риска осложнений, связанных с массой новорожденного ($p = 0,04$), макросомии ($p = 0,01$), неонатальной гипогликемии ($p = 0,001$) и госпитализации в отделение интенсивной терапии ($p = 0,01$).

По прошествии нескольких лет наблюдается изменение точки зрения в отношении данной проблематики. В 2017 г. S. Butalia et al. провели обзор литературы в базах данных MEDLINE, EMBASE, BIOSIS с целью выявления рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивались метформин и инсулин в лечении беременных женщин с ГСД или СД2, а также сообщались исходы для матери и плода при применении этих препаратов. В обзор были включены 16 исследований с участием 2165 пациенток. Анализ результатов показал, что

метформин снижал риск неонатальной гипогликемии, численность плодов с макросомией, а также риск гипертонии, обусловленной беременностью, и общий прирост массы тела при беременности. Однако применение метформина не приводило к повышению процента преждевременных родов, числа недоношенных младенцев, перинатальной смертности или частоты кесарева сечения [20].

Синдром поликистозных яичников во время беременности

Особый интерес представляет применение метформина во время беременности у пациенток с СПКЯ. Влияние метформина на развитие плода происходит благодаря его длительному действию в организме после успешной овуляции у женщин с СПКЯ, поддержанию метаболического контроля у женщин с предшествующим беременностью СД или при лечении ГСД. Ряд исследований продемонстрировали, что у беременных с СПКЯ лечение метформином с конца первого триместра до родов может снизить риск позднего самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов, но не предотвращает развития ГСД. Авторы делают выводы об отсутствии необходимости продолжать лечение метформином после наступления беременности у женщин с СПКЯ [21]. Однако применение метформина для лечения ГСД по-прежнему рекомендуется [22, 23]. У женщин с СПКЯ имеется повышенный риск осложнений во время беременности. Анализ двух рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивался метформин с плацебо во время беременности у женщин с СПКЯ, показал существенное снижение частоты позднего самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов в группе пациенток, получавших метформин. Данный анализ проводился с 2012 по 2017 г. в 14 стационарах Норвегии, Швеции и Исландии. Поздние самопроизвольные прерывания беременности и преждевременные роды произошли у 12 (5%) из 238 женщин в группе пациенток, получавших метформин, и у 23 (10%) из 240 женщин в группе пациенток, получавших плацебо. Существенных различий во вторичных конечных точках, включая частоту ГСД, не обнаружено: 60 (25%) из 238 женщин в группе, получавшей метформин, и 57 (24%) из 240 женщин в группе пациенток, получавших плацебо. Серьезные побочные эффекты у матерей и их детей не отличались в значительной степени между группами [21]. Результаты еще одного большого исследования с участием 126 детей, рожденных от матерей с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), которые принимали метформин с ранних сроков беременности, показали отсутствие негативного влияния на антропометрические данные, двигательную активность и поведенческие реакции у детей в возрасте 18 месяцев [23]. В настоящий момент в Российской Федерации отсутствует показание СПКЯ для метформина, это применение off-label.

Ожирение

В 2015 г. было опубликовано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EMPWaR, в котором приняли участие

449 беременных женщин с ИМТ 30 кг/м² и более и отсутствием нарушений углеводного обмена (применение off-label). Женщины были случайным образом разделены на две группы, в одной из которых пациентки получали метформин (максимум 2500 мг/сут), а в другой – плацебо. Различий в отношении массы тела ребенка при рождении, показателей инсулинорезистентности и маркеров воспаления у матери на 36 неделе гестации не было выявлено [24]. Одним из наиболее важных исследований по изучению роли метформина у беременных с ожирением было исследование GROW, которое также не выявило различий в частоте ГСД или других материнских осложнений, таких как артериальная гипертензия или преэклампсия, за исключением более низкой прибавки в массе тела за неделю в группе метформина ($p = 0,006$). В 2020 г. было опубликовано рандомизированное клиническое исследование с участием 357 беременных женщин с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) без диабета; 186 женщинам был рекомендован прием плацебо, а 171 – метформин. Частота необходимости кесарева сечения в группе метформина составила 39,8% против 62,9% в контрольной группе ($p < 0,01$) [25]. В 2020 г. было опубликовано еще одно исследование, посвященное метформину, в котором анализировалось его влияние на показатели липидного профиля, ИМТ и увеличение веса беременных женщин с ожирением. 436 беременных женщин разделили на две группы, в одной из которых пациентки получали метформин ($n = 206$), вторая группа была контрольной ($n = 218$). Не было выявлено различий в липидном профиле, ИМТ и показателях прибавки в массе тела между группами [26]. Таким образом, данные об использовании метформина с целью коррекции рисков у пациенток с ожирением в настоящее время не подтверждают преимуществ метформина в улучшении прогнозов беременности. Требуется дальнейшее изучение данной области применения метформина, особенно с учетом отсутствия показания «ожирение» для метформина.

МЕТФОРМИН И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Особый интерес представляет изучение безопасности и эффективности применения метформина во время грудного вскармливания. В настоящее время, согласно инструкции по медицинскому применению метформина, грудное вскармливание является противопоказанием к его назначению и применению. Однако в литературе приводятся данные о том, что, помимо компенсации углеводного обмена, использование метформина может улучшать лактогенез. Материнское ожирение нередко сопровождается задержкой лактогенеза, что было подтверждено исследованиями [27]. Недавние научные исследования указывают на наличие разнообразных механизмов, связанных с чувствительностью молочной железы к инсулину в период беременности и лактации. В целях проверки гипотезы о возможности улучшения выработки молока путем оптимизации действия

инсулина L. Nommsen-Rivers et al. провели рандомизированное клиническое исследование с участием 15 женщин, у которых наблюдалась инсулинорезистентность и недостаточное образование молока, несмотря на регулярную стимуляцию молочных желез [28]. В рамках исследования женщинам был назначен метформин, который считается безопасным во время лактации, так как его концентрация в грудном молоке составляла 0,1–0,4 мг/л, а в крови грудных детей его концентрация не обнаруживалась либо была незначительной (<0,08 мг/л). Препарат принимался в течение 28 дней с постепенным увеличением дозировки: от 750 мг в день в первую неделю до 1500 мг в день второй недели и, наконец, до 2000 мг в день с 14-го по 28-й день. Для оценки объема вырабатываемого молока младенцы взвешивались до и после каждого кормления грудью в течение 24 часов на протяжении 14–28 дней. Результаты исследования показали, что у 60% женщин, принимавших метформин, лактогенез увеличился по сравнению с 20% женщин из плацебо-группы. Среднее изменение объема молока в пользу метформина составило 68 мл, хотя эта разница не имела статистической значимости. В целом исследование подтвердило, что оптимизация чувствительности к инсулину способствует повышению производства молока (среднее пиковое изменение лактации в группе метформина составило +22 мл, в то время как в плацебо-группе наблюдалось снижение объема молока на 58 мл/24 ч).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности применения метформина в вопросах репродуктивного здоровья сегодня ограничены ввиду недостаточного распространения имеющихся данных, свидетельствующих о безопасности метформина. В настоящее время все активнее появляются данные исследований о применении метформина в контексте оценки репродуктивного здоровья не только на животных, но и в рамках клинических исследований в том числе на популяции беременных пациенток. В большинстве из них применение метформина ассоциировано с положительными результатами в отношении беременности, родов, метаболического здоровья пациенток и потомства. Основные опасения, касающиеся вопросов назначения метформина в качестве элемента прегравидарной подготовки и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности, ассоциированы с данными о проникновении препарата через гематоплацентарный барьер, однако широко представлены исследования, доказывающие его безопасность для потомства, в том числе в отдаленном периоде. Помимо этого, недостаточное внимание уделяется положительным эффектам метформина, в значимой степени способствующим улучшению качества жизни пациенток, повышению шансов наступления беременности и ее успешного течения, снижению рисков осложнений беременности для матери и будущего ребенка, а также вкладу метформина в улучшение лактации. Еще одним препятствием к назначению метформина как

элемента терапии репродуктивных нарушений и коррекции углеводного обмена во время беременности является отсутствие унифицированных рекомендаций по дозировке и оптимальным срокам назначения метформина. Дальнейшее проведение клинических исследований и распространение данных исследований о безопасности метформина, а также закрепление применения

метформина во время беременности в клинических рекомендациях и алгоритмах лечения пациенток могут способствовать улучшению показателей репродуктивного и метаболического здоровья пациенток.



Поступила / Received 13.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2024

Принята в печать / Accepted 20.05.2024

Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Григорян ОР, Дедов ИИ, Мельниченко ГА и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):112–127. <https://doi.org/10.14341/probl12874>. Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA et al. Clinical guidelines "Polycystic Ovary Syndrome". *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(2):112–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12874>.
- Григорян ОР, Михеев РК, Куринова АН, Чернова МО, Сазонова ДВ, Ахматова РР и др. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(3):78–86. <https://doi.org/10.14341/probl12756>. Grigoryan OR, Mikheev RK, Kurinova AN, Chernova MO, Sazonova DV, Akhmatova RR et al. Comparative impact analysis of risk factors on the course and outcomes of pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(3):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12756>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S232–S243. <https://doi.org/10.2337/dc22-S015>.
- Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018;42(1 Suppl.):S255–S282. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.038>.
- Sciaccia L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: metformin use in pregnancy. *Acta Diabetol*. 2023;60(10):1421–1437. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02137-5>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>. Dedov I, Shestakova M, Mayorov AYu, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepkina O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Espnes KA, Hønnås A, Løvvik TS, Gundersen POM, Naavik A, Skogvoll E et al. Metformin serum concentrations during pregnancy and post partum – a clinical study in patients with polycystic ovary syndrome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;130(3):415–422. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13703>.
- Wu Y, Tu M, Huang Y, Liu Y, Zhang D. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2011995. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11995>.
- Abu Hashim H. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence? *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):44–53. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.015>.
- Attia GM, Almouteri MM, Alnakhi FT. Role of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Infertility. *Cureus*. 2023;15(8):e44493. <https://doi.org/10.7759/cureus.44493>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):426–441. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.026>.
- Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(3):573–579. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9>.
- Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD006105. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006105.pub4>.
- Моргунов ЛЮ. Применение метформина у беременных с сахарным диабетом. *Лечение и профилактика*. 2019;9(4):63–71. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/iticmn>. Morgunov LYU. The use of metformin in pregnant women with diabetes. *Disease Treatment and Prevention*. 2019;9(4):63–71. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/iticmn>.
- Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Weitgasser R, Lechleitner M. Clinical practice recommendations for diabetes in pregnancy (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl. 1):103–109. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1456-y>.
- Mitric C, Desilets J, Brown RN. Recent advances in the antepartum management of diabetes. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):622. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15795.1>.
- Coetzee EJ, Jackson WP. Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetics. A five-and-a-half year study at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J*. 1980;58(20):795–802. Available at: https://www.researchgate.net/publication/16420890_Pregnancy_in_established_non-insulin-dependent_diabetics_A_five-and-a-half_year_study_at_Groote_Schuur_Hospital.
- Nguyen L, Chan SY, Teo AKK. Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects? *EBioMedicine*. 2018;35:394–404. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.047>.
- Bao LX, Shi WT, Han YX. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(16):2741–2753. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1670804>.
- Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(1):27–36. <https://doi.org/10.1111/dme.13150>.
- Løvvik TS, Carlsen SM, Salvanes Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real F et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):256–266. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30002-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30002-6).
- Gonzalez CD, Alvarinas J, Bagnes MFG, Di Girolamo G. Metformin and Pregnancy Outcomes: Evidence Gaps and Unanswered Questions. *Curr Clin Pharmacol*. 2019;14(1):54–60. <https://doi.org/10.2174/1574884714666181224151116>.
- Glueck CJ, Wang P. Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(2):191–198. <https://doi.org/10.1517/14740338.6.2.191>.
- Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):778–786. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00219-3).
- do Nascimento IB, Sales WB, Dienstmann G, de Souza MLR, Fleig R, Silva JC. Metformin for prevention of cesarean delivery and large-for-gestation-al-age newborns in non-diabetic obese pregnant women: a randomized clinical trial. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(3):290–297. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000251>.
- Dienstmann G, Nascimento IBD, Sales WB, Leite Ramos de Souza M, Silva GDD, de Oliveira LC, Silva JC. No effect of a low dose of metformin on the lipid profile, body mass index and weight gain in pregnant women with obesity: A randomized trial. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(6):561–565. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.09.005>.
- Nommensen-Rivers LA, Chantry CJ, Peerson JM, Cohen RJ, Dewey KG. Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):574–584. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29192>.
- Nommensen-Rivers L, Thompson A, Riddle S, Ward L, Wagner E, King E. Feasibility and acceptability of metformin to augment low milk supply: a pilot randomized controlled trial. *J Hum Lact*. 2019;35(2):261–271. <https://doi.org/10.1177/0890334418819465>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – Т.Ю. Демидова*Написание текста* – А.С. Теплова, Е.В. Степанова*Обзор литературы* – А.С. Теплова, Е.В. Степанова*Анализ материала* – А.С. Теплова, Е.В. Степанова*Редактирование* – Т.Ю. Демидова, А.С. Теплова*Утверждение окончательного варианта статьи* – Т.Ю. Демидова**Contribution of authors:***Concept of the article* – Tatiana Yu. Demidova*Text development* – Anna S. Teplova, Ekaterina V. Stepanova*Literature review* – Anna S. Teplova, Ekaterina V. Stepanova*Material analysis* – Anna S. Teplova, Ekaterina V. Stepanova*Editing* – Tatiana Yu. Demidova, Anna S. Teplova*Approval of the final version of the article* – Tatiana Yu. Demidova**Информация об авторах:****Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com**Теплова Анна Сергеевна**, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; anna_kochina_@mail.ru**Степанова Екатерина Вадимовна**, студент международного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ekaterina_stepanova_2001@list.ru**Information about the authors:****Tatiana Yu. Demidova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com**Anna S. Teplova**, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; anna_kochina_@mail.ru**Ekaterina V. Stepanova**, Student of the International Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ekaterina_stepanova_2001@list.ru